

534.543  
10 MAY 2005

PCT

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Februar 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2005/009144 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:  
A61K 31/575, 8/63, A23K 1/165

A23L 1/30,

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012557

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. November 2003 (11.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 53 111.0 13. November 2002 (13.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AUWETER, Helmut [DE/DE]; Lessingstr. 35, 67117 Limburgerhof (DE). BOHN, Heribert [DE/DE]; Jakob-Ries-Strasse 10, 67319 Wattenheim (DE). HASSELWANDER, Oliver [DE/DE]; Hamburger Strasse 52, 76829 Landau (DE). RUNGE, Frank [DE/DE]; Am Tiergarten 7, 67159 Friedelsheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PULVERULENT PHYTOSTEROL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: PULVERFÖRMIGE PHYTOSTEROL-FORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to pulverulent phytosterol formulations, methods for the production and use thereof. The aim of said invention is to deliver the phytosterol formulations incorporatable in aqueous and oily preparations. For this purpose, said pulverulent phytosterol formulations contain at least one type of phytosterol whose mean particle size ranges from 0.01 and 100  $\mu\text{m}$ , preferably from 0.01 to 10  $\mu\text{m}$ , better from 0.01 and 2  $\mu\text{m}$  and ideally from 0.05 and 1  $\mu\text{m}$ . Said phytosterol formulations are characterised, in particular in that at least one type of phytosterol is used in a semi-amorphous form. In a preferred embodiment, said phytosterol formulations are characterised in that said phytosterol is embedded in a protective colloid matrix.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Phytosterol-haltige Formulierungen bereitzustellen, die sowohl in wässrige als auch in ölige Zubereitungen eingearbeitet werden können. Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäss gelöst durch pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, enthaltend mindestens ein Phytosterol mit einer mittleren Teilchengrösse im Bereich von 0.01 bis 100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt im Bereich von 0.01 bis 2  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0.05 bis 1  $\mu\text{m}$ . Die erfindungsgemässen Phytosterol-Formulierungen sind u.a. auch dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Phytosterol in teilmorpher Form vorliegt. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Phytosterol-Formulierungen ist dadurch gekennzeichnet, dass das Phytosterol in einer Schutzkolloid-Matrix eingebettet ist.

WO 2005/009144 A1

## Pulverförmige Phytosterol-Formulierungen

### Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln, in Lebensmitteln und Tierfuttermitteln sowie in pharmazeutischen und kosmetischen Präparaten.

10

Als Phytosterole werden Sterole bezeichnet, die aus Pflanzen und Hefen isoliert werden. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffklasse sind z.B. Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol sowie deren hydrierte Derivate wie Campestanol und  $\beta$ -Sitostanol. Phytosterole sind strukturell dem Cholesterol ähnlich. Da beispielsweise  $\beta$ -Sitosterol die Absorption von Cholesterol hemmt, wird es als Lipidsenker zur Prophylaxe von Arteriosklerose und Hyperlipidämie eingesetzt.

20 Zur Senkung des Cholesterinspiegels werden Phytosterole häufig als Zusatzstoffe in diätetischen Lebensmitteln wie z.B. für Margarine verwendet.

25 Phytosterole sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit erschwert häufig die Anwendbarkeit der Phytosterole bei der Herstellung von Lebensmittelzubereitungen sowie von kosmetischen Produkten. Unzureichende Wirksamkeiten einerseits sowie eine schlechte Dispergierbarkeit in kosmetischen und Lebensmittelzubereitungen andererseits resultieren häufig aus den schlechten Löslichkeiten der Phytosterole.

35 Verschiedene Verfahren zur Herstellung Phytosterol-haltiger Formulierungen sind bereits bekannt. So beschreibt EP-A-0 289 636 Solubilisate von Phytosterolen in einer wässrigen Lösung von Polyhydroxyverbindungen oder Sucrose-Fettsäureestern.

Weitere flüssige Zubereitungen von Phytosterolen zusammen mit Solubilisatoren sind offenbart in US 3,865,939 und US 5,244,887.

40

EP-A-1 197 153 beschreibt wässrige Dispersionen oder Suspensionen von Phytosterolen in Gegenwart von nicht-sterolartigen Emulgatoren und deren Verwendung in Lebensmitteln, beispielsweise in Brotaufstrichen.

45

WO 01/37681 betrifft wässrige Phytosterol-haltige Zusammensetzungen, erhältlich durch Homogenisieren von Phytosterolen in Wasser in Gegenwart eines wasserlöslichen Proteins, beispielsweise in Gegenwart von Casein und daraus hergestellte wasserdispergierbare  
5 Pulver.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Phytosterol-haltige Formulierungen bereitzustellen, die sowohl in wässrige als auch in ölige Zubereitungen eingearbeitet werden können.

10

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, enthaltend mindestens ein Phytosterol mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 0,01 bis 100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 10  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt im  
15 Bereich von 0,01 bis 2  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 1  $\mu\text{m}$ .

Als Phytosterole sind im Rahmen der Erfindung bevorzugt die drei Verbindungen Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol sowie  
20 deren hydrierte Derivate Stigmastanol, Campestanol und  $\beta$ -Sito- stanol gemeint. Besonders bevorzugt sind die durch Destillation aus Sojaöl gewonnenen Phytosterol Mischungen, die im wesentlichen aus Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol bestehen.

25 Eine typische aus Pflanzenölen gewonnene Mischung dieser drei Phytosterole besteht aus ca. 40 bis 58 Gew.-%  $\beta$ -Sitosterol, 20 bis 30 Gew.-% Campesterol und 14 bis 22 Gew.-% Stigmasterol.

Die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen sind u.a. auch  
30 dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Phytosterol in teil- amorpher Form vorliegt.

Der Kristallinitätsgrad der Phytosterole in den erfindungsgemäßen Formulierungen läßt sich beispielsweise durch Röntgenbeugungs-  
35 sungen bestimmen und liegt im allgemeinen im Bereich kleiner 80 %, bevorzugt im Bereich von 30 bis 80 %, besonders bevorzugt im Bereich von 50 bis 80 %.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Phytosterol-Formulie-  
40 rungen ist dadurch gekennzeichnet, dass das Phytosterol in einer Schutzkolloid-Matrix eingebettet ist.

Geeignete Schutzkolloide sind sowohl elektrisch geladene Polymere (Polyelektrolyte) als auch neutrale Polymere. Typische Beispiele  
45 sind u.a. Gelatine wie Rinder-, Schweine- oder Fischgelatine, Stärke, modifizierte Stärke wie Octenylsuccinat Stärke, Dextrin, Pflanzenproteine wie Sojaproteine, die gegebenenfalls hydroly-

siert sein können, Pektin, Guar gum, Xanthan, Gummi-Arabikum, Kasein, Natrium-Kaseinat, Ligninsulfonat oder Mischungen davon. Es können aber auch Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Blätter-  
5 schellack und Alginate eingesetzt werden. Weiterhin eignen sich Homo- und Copolymere auf Basis von neutralen, kationischen oder anionischen Monomeren wie z.B. Ethylenoxid, Propylenoxid, Acrylsäure, Maleinsäureanhydrid, Milchsäure, N-Vinylpyrrolidon, Vinylacetat,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Asparaginsäure. Bezüglich näherer Einzelheiten  
10 wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131, verwiesen.

Bevorzugte Schutzkolloide sind Verbindungen, ausgewählt aus der  
15 Gruppe, bestehend aus Gelatine wie Rinder-, Schweine- und Fischgelatine, Pflanzenproteine, Pektin, Kasein, Natrium-Kaseinat, Gummi Arabicum und modifizierte Stärke. Besonders bevorzugt eingesetzte Schutzkolloide sind Pektin, Kasein, Natrium-Kaseinat, Gummi Arabicum, modifizierte Stärke und/oder Fischgelatine.

20 Der Phytosterolgehalt in den erfindungsgemäßen Formulierungen liegt im Bereich von 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 3 bis 35 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 5 bis 25 Gew.-%, wobei sich die  
25 Gew.-Prozentangaben auf die Trockenmasse des Pulvers beziehen.

Die Menge an verwendeten Schutzkolloiden liegt im Bereich von 0,1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 60 Gew.-%. Die Gewichtsprozentangaben beziehen  
30 sich auf die Trockenmasse der Phytosterol-Formulierung.

Zusätzlich können die Phytosterol-Formulierungen noch einen oder mehrere Weichmacher zur Erhöhung der mechanischen Stabilität der Pulver enthalten. Geeignete Weichmacher sind beispielsweise Zuk-  
35 ker und Zuckeralkohole wie Saccharose, Glukose, Laktose, Invertzucker, Sorbit, Mannit, Xylit oder Glycerin. Die Weichmacher können in Mengen von 0,1 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Phytosterol-Formulierungen enthalten sein.

40 Ferner können die Formulierungen einen oder mehrere niedermolekulare oberflächenaktive Verbindungen (Emulgatoren) in einer Konzentration von 0,01 bis 70 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die  
45 Trockenmasse der Phytosterol-Formulierungen enthalten. Als solche eignen sich vor allem amphiphile Verbindungen oder Gemische solcher Verbindungen. Grundsätzlich kommen alle lebensmittel- oder

futtermitteltauglichen sowie pharmakologisch und dermatologisch unbedenklichen Tenside mit einem HLB-Wert von 5 bis 20 in Betracht. Als entsprechende oberflächenaktive Substanzen kommen beispielsweise in Betracht: Ester langkettiger Fettsäuren mit

5 Ascorbinsäure, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren und deren Oxyethylierungsprodukte, Ester von Monofettsäureglyceriden mit Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure oder Diacetylweinsäure, Polyglycerinfettsäureester wie z.B. das Monostearat des Triglycerins, Sorbitanfettsäureester, Propylenglykolfettsäureester und

10 Lecithin. Bevorzugt wird Ascorbylpalmitat eingesetzt.

Weiterhin können die Formulierungen noch einen oder mehrere niedermolekulare Stabilisatoren wie Antioxidantien und/oder Konservierungsmittel enthalten. Geeignete Antioxidantien oder Konser-

15 vierungsmittel sind beispielsweise  $\alpha$ -Tocopherol, Ascorbinsäure, tert.-Butyl-hydroxytoluol, tert.-Butylhydroxyanisol, Lecithin, Ethoxyquin, Methylparaben, Propylparaben, Sorbinsäure oder Natriumbenzoat. Die Antioxidantien bzw. Konservierungsstoffe können in Mengen von 0,01 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis

20 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Phytosterol-Formulierungen, vorliegen.

Neben den Phytosterolen können die erfindungsgemäßen Formulierungen

25 zusätzlich noch Carotinoide und Vitamine enthalten. Beispiele für Carotinoide sind u.a.  $\beta$ -Carotin, Bixin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureester, Astaxanthin, Lycopin oder Lutein, einzeln oder als Mischung.

30 Von den Vitaminen sind bevorzugt fettlösliche Vitamine wie Vitamin E, Vitamin E-Derivate z.B. Tocopherylacetat oder Tocopherylpalmitat sowie die K-Vitamine, Vitamin A und Derivate z.B. Vitamin A-Acetate, Vitamin A-Propionat oder Vitamin A-Palmitat, Vitamin

35  $D_2$  und Vitamin  $D_3$  und Mischungen zu verstehen. Die Bezeichnung Vitamin E steht in diesem Zusammenhang für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol, bevorzugt für natürliches oder synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol sowie für Tocotrienol.

40 Die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass sie sowohl in öligen als auch in wässrigen Systemen, beispielsweise in Getränken gut dispergierbar sind.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung

45 der oben beschriebenen pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a<sub>1</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel löst oder
- 5
- a<sub>2</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel löst und
- b) die nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltene Lösung mit einer wäßrigen
- 10 molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids mischt, wobei die hydrophobe Phase des Phytosterols als disperse Phase entsteht, und
- c) die gebildete Dispersion für die Herstellung eines Trocken-
- 15 pulvers von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.

Je nach Art der verwendeten Lösungsmittel kann es sich bei der

20 dispersen Phase im Schritt b) um feste Nanopartikel (Suspension) oder um Nanotröpfchen (Emulsion) handeln.

Die in der Stufe a<sub>1</sub>) verwendeten wassermischbaren Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur

25 Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale zu nennen. Zweckmäßig verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 % wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt

30 werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran und/oder Aceton, ganz besonders bevorzugt n-Propanol, Isopropanol und/oder Aceton verwendet.

35 Der Begriff "ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für ein organisches Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit bei Normaldruck von weniger als 10%. Als mögliche Lösungsmittel kommen dabei u.a. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methy-

40 lenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, Carbonsäureester wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Methyl-, Ethyl- oder Isopropylacetat sowie Ether wie Methyl-tert. butylether in Frage. Bevorzugte, mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel sind die folgenden Ver-

45 bindungen aus der Gruppe, bestehend aus Dimethylcarbonat, Propy-

lencarbonat, Ethylformiat, Ethylacetat, Isopropylacetat und Methyl-tert. butylether.

Als Schutzkolloide werden im Verfahrensschritt b) die bereits  
5 eingangs genannten Verbindungen eingesetzt.

Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich zu der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl  
10 oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.-%, bezogen auf das/die Phytosterol(e), zu geben, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der  
15 wässrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man

20 a) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 50°C bis 240°C, bevorzugt im Bereich von 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt von 140°C bis  
25 180°C löst,

b) die erhaltene Lösung mit einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pektin, Kasein, Natrium-Kaseinat, Gummi Arabicum, modifizierte Stärke und Fischgelatine  
30 mischt, wobei sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt und

c) die gebildete Dispersion in ein Trockenpulver überführt.  
35

Ganz besonders bevorzugt handelt es sich hierbei um ein Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern einer Mischung aus Stigmasterol, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol.

40 Da die Einwirkung hoher Temperaturen u. U. den gewünschten Gehalt an Phytosterolen herabsetzen kann, löst man das/die Phytosterol(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung  
45 kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man anschließend direkt mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung des Schutzkolloids in der Weise, daß sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C 5 einstellt.

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Phytosterols/Phytosterole entsteht als disperse Phase.

10

Die mittlere Teilchengröße der nanopartikulären Teilchen in der wäßrigen Dispersion liegt je nach Art der Formulierungsmethode im Bereich von 0,01 bis 100 µm, bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 10 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 2 µm, ganz be- 15 sonders bevorzugt im Bereich von 0,05 bis 1 µm.

Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung zur oben genannten Dispergierung wird an dieser Stelle auf EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

20

Die Überführung in ein Trockenpulver kann dabei u.a. durch Sprühtrocknung, Sprühkühlung, Gefriertrocknung oder Trocknung im Wirbelbett, gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Überzugsmaterials erfolgen. Als Überzugsmittel eignen sich u.a. Maisstärke, Kieselsäure oder auch Tricalciumphosphat. 25

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der oben genannten pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Phytosterol in 30 einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines Schutzkolloids mahlt und die so erhaltene Phytosterol Suspension für die Herstellung eines Trockenpulvers trocknet.

Die Mahlung kann dabei in an sich bekannter Weise z.B. mit einer 35 Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlentyp so lange gemahlen, bis die Teilchen eine mittlere Partikelgröße von 0,01 bis 100 µm, bevorzugt 0,2 bis 50 µm, besonders bevorzugt 0,2 bis 20 µm, ganz besonders bevorzugt 0,2 bis 5 µm, insbesondere 0,2 bis 0,8 µm aufweisen.

40

Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür verwendeten Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 1999, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding sowie in EP-A-0 498 824. 45



Eine weitere Variante des oben genannten Mahlverfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen auf eine ausreichend hohe Temperatur erhitzt, um ein vollständiges oder teilweises Schmelzen der Phytosterole zu bewirken, und man diese Schmelze vor der Überführung in ein Trockenpulver wieder abkühlt. Bevorzugt wird dabei die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen über einen Zeitraum von 0,05 bis 200 Sekunden, bevorzugt 0,2 bis 100 Sekunden auf eine Temperatur von 150 bis 200°C gehalten und vor der Überführung in ein Trockenpulver auf eine Temperatur von zwischen 20 und 80°C abgekühlt.

Je nach Trocknungsmethode weisen die Phytosterol-haltigen Trockenpulver eine mittlere Partikelgröße von 100 bis 1000 µm bevorzugt von 200 bis 800 µm, besonders bevorzugt von 250 bis 600 µm auf. Diese Pulver stellen Agglomerate (Sekundärteilchen) der bereits eingangs mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 0,01 bis 100 µm beschriebenen Primärteilchen dar.

Die Bestimmung der Partikelgröße, sowohl der Primär- als auch der Sekundärteilchen, erfolgt dabei mit Hilfe bekannter Meßmethoden u.a. über Fraunhofer Beugung sowie bei Partikeln kleiner 5 µm mit Hilfe dynamischer Lichtstreuung.

Die erfindungsgemäßen Trockenpulver zeichnen sich u.a. dadurch aus, daß sie sich in wäßrigen Systemen unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich von 0,01 bis 1 µm problemlos wieder redispersieren lassen.

Die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen eignen sich u.a. als Zusatzstoff für Lebensmittelzubereitungen und Tierfuttermittel, als Mittel für die Herstellung pharmazeutischer und kosmetischer Zubereitungen sowie für die Herstellung von Nahrungsergänzungspräparaten im Human- und Tierbereich.

Ein typisches Einsatzgebiet im Lebensmittelbereich ist beispielsweise die Verwendung in Getränken, Milchprodukten wie Käse, Joghurt, Milchmodgetränke oder Milchspeiseeis sowie in Salatdressings, Saucen und Mayonnaisen aber auch in Wurstwaren und in Süßwaren.

Bevorzugt lassen sich die Suspensionen als Futtermittelzusatz in der Tierernährung einsetzen, insbesondere zum Auftragen bzw. Aufsprühen auf Futtermittelpellets.

Die Anwendung als Futtermittelzusatzstoff erfolgt insbesondere in Form flüssiger Zubereitungen, in denen die erfindungsgemäßen pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen in einem Öl dispergiert vorliegen.

5

Als Öle kommen dabei in der Regel alle physiologisch unbedenklichen Öle - sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs - in Frage, insbesondere solche Öle, die bei 20°C flüssig sind bzw. die in der Suspension bei 20°C allein oder zusammen mit anderen Ölen  
10 die flüssige Phase bilden. Bevorzugt zu nennen sind in diesem Zusammenhang Sonnenblumenöl, Palmöl, Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl, Ester mittelkettiger Triglyceride sowie außerdem Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl. Für die Tierernährung besonders bevorzugt  
15 sind Fischöle, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl und Erdnußöl.

Diese flüssigen Zubereitungen können beispielsweise durch direktes Aufsprühen auf Tierfutterpellets als sogenannte "post-pelleting-application" verabreicht werden.

20

Eine bevorzugte Ausführungsform des Sprühverfahrens besteht darin, daß man beispielsweise die Futtermittelpellets unter vermindertem Druck mit der öligen Suspension belädt.

25 Beispiele hierfür finden sich u.a. in GB-A-2 232 573 sowie in EP-A-0 556 883.

Typische Einsatzgebiete im Lebensmittelbereich sind beispielsweise die Vitaminierung von Getränken, Milchprodukten wie

30 Joghurt, Milchmodgetränken oder Milchspeiseeis sowie von Puddingpulvern, Eiprodukten, Backmischungen und Süßwaren.

Im Kosmetikbereich können die öligen Suspensionen beispielsweise für Vitamin-haltige Körperpflegemittel beispielsweise in Form

35 einer Creme, einer Lotion, als Lippenstifte oder Make-up verwendet werden.

Im Kosmetikbereich können die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen beispielsweise als Emollient oder auch als Wirkstoff  
40 in Hautpflegemittel verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend die oben beschriebenen Phytosterol-Formulierungen.  
45

Unter Nahrungsergänzungspräparate sowie pharmazeutische Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Phytosterol-Formulierung enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie Hart- und Weichgelatine-kapseln zu verstehen.

5

Als Lebensmittel sind beispielsweise Getränke, Milchprodukte wie Käse, Joghurt, Milchmixgetränke oder Milchspeiseeis sowie Salatdressings, Saucen oder Mayonnaisen Süßwaren und Wurstwaren gemeint, die die oben beschriebenen Phytosterol-Formulierungen ent-

10 halten.

Kosmetische Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen enthalten können, sind beispielsweise topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere Hautpflegemittel und dekorative Körperpflegemittel wie Lippenstifte, Gesichts-Make-up in Form einer Creme, einer Lotion, eines Puders oder auch als Rouge.

Die pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich zur Prophylaxe oder Therapie eines zu hohen Cholesterinspiegels.

20

In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Phytosterol-Formulierungen näher erläutert. Einzelheiten zu der in den Beispielen verwendeten Apparatur finden sich in EP-B-0 065 193.

25

#### Beispiel 1

#### Phytosterol Trockenpulver mit Natrium-Kaseinat

30 In einer Vorlage wurden 21 g Phytosterol (Fa. ADM, USA) und 2,1 g Ascorbylpalmitat in 360 g Aceton bei Raumtemperatur gelöst. In einer zweiten Vorlage wurden 35 g Na-Kaseinat und 35 g Saccharose in 4000 g vollentsalztem Wasser bei 70°C gelöst. Die Lösemittelphase, die auf 86,8°C eingestellt war, wurde anschließend mit einer Pumprate von 0,92 kg/h mit der wässrigen Phase bei Raumtemperatur mit einer Pumprate von 30,3 kg/h kontinuierlich vermischt. Die so entstandene Wirkstoffdispersion wurde an einem Rotationsverdampfer bei 65°C und einem Druck von 200 mbar von Aceton befreit und auf einen Feststoffgehalt von 11,5 Gew.-% aufkonzentriert. Die dabei entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen eine Teilchengröße von 203 nm auf.

Anschließend wurde diese Dispersion auf einem Laborsprühturm sprühgetrocknet. Der Phytosterolgehalt in dem so erhaltenen Trockenpulver betrug 26 Gew.-%. Das Trockenpulver ist in Wasser dis-

45

pergierbar und nach Redispergierung ergab sich eine Teilchengröße von 1,08  $\mu\text{m}$ .

#### Beispiel 2

5

#### Phytosterol Trockenpulver mit modifizierter Stärke

In einer Vorlage wurden 21 g Phytosterol (Fa. ADM, USA) und 2,1 g Ascorbylpalmitat in 360 g Aceton bei Raumtemperatur gelöst. In  
10 einer zweiten Vorlage wurden 35 g modifizierte Stärke (Emcap 12633, Fa. Cerestar, Krefeld) und 35 g Saccharose in 4000 g vollentsalztem Wasser bei 70°C gelöst. Die Lösemittelphase, die auf 94,9°C eingestellt war, wurde anschließend mit einer Pumprate von 2,61 kg/h mit der wässrigen Phase bei Raumtemperatur mit einer  
15 Pumprate von 30,0 kg/h kontinuierlich vermischt. Die so entstandene Wirkstoffdispersion wurde an einem Rotationsverdampfer bei 65°C und einem Druck von 200 mbar von Aceton befreit und auf einen Feststoffgehalt von 9,1 Gew.-% aufkonzentriert. Die dabei ent-  
20 standenene Wirkstoffteilchen wiesen eine Teilchengröße von 264 nm auf.

Anschließend wurde diese Dispersion auf einem Laborsprühturm sprühgetrocknet. Der Phytosterolgehalt in dem so erhaltenen Trockenpulver betrug 20,7 Gew.-%. Das Trockenpulver ist in Wasser  
25 dispergierbar und nach Redispergierung ergab sich eine Teilchengröße von 2,3  $\mu\text{m}$ .

#### Beispiel 3

#### 30 Phytosterol Trockenpulver mit modifizierter Stärke

40 g Phytosterol (Fa. ADM, USA), 6 g Ascorbylpalmitat und 40 g modifizierte Stärke (Capsul MKH, Fa. National Starch, Hamburg) wurden bei Raumtemperatur in 400 g vollentsalztem Wasser suspen-  
35 diert. Der pH-Wert wurde anschließend mit 1 M NaOH auf pH 7,1 eingestellt. Diese Suspension wurde dann zusammen mit 2000 g Keramikugeln (Zirkoniumoxid, Toray) des Durchmessers 1 mm in eine 1000 ml Glasflasche gegeben. Die Suspension wurde dann in dieser Glasflasche 8 Stunden auf einem Dispergiergerät (Red Devil) dis-  
40 pergiert. Die Wirkstoffteilchen hatten danach eine Größe von 585 nm.

Nach Abtrennung der Mahlkörper wurde 344 g Dispersion erhalten. In dieser wurden 28,3 g Saccharose gelöst. Anschließend wurde  
45 diese Dispersion auf einem Laborsprühturm sprühgetrocknet. Der

Phytosterolgehalt in dem so erhaltenen Trockenpulver betrug 19,2 Gew.-%. Das Trockenpulver ist in Wasser dispergierbar und nach Redispergierung ergab sich eine Teilchengröße von 1,2  $\mu\text{m}$ .

5

10

15

20

25

30

35

40

45

## Patentansprüche:

1. Pulverförmige Phytosterol-Formulierungen, enthaltend mindestens ein Phytosterol mit einer mittleren Teilchengröße von 0,01 bis 100 µm.  
5
2. Phytosterol-Formulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Phytosterol in teilmorpher Form vorliegt.  
10
3. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Phytosterol in einer Schutzkolloid-Matrix eingebettet ist.  
15
4. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend 0,1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer Phytosterole, wobei sich die Gew.-%-Prozentangaben auf die Trockenmasse des Pulvers beziehen.  
20
5. Phytosterol-Formulierungen nach Anspruch 4, enthaltend 5 bis 70 Gew.-% eines oder mehrerer Schutzkolloide.
6. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 4 oder 5, enthaltend zusätzlich 0,1 bis 70 Gew.-% eines oder mehrerer Weichmacher.  
25
7. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 4 bis 6, enthaltend zusätzlich 0,01 bis 70 Gew.-% eines oder mehrerer Emulgatoren.  
30
8. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 4 bis 7, enthaltend zusätzlich 0,01 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Antioxidantien und/oder Konservierungsmittel.  
35
9. Phytosterol-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie wasserdispergierbar sind.
10. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
40
  - a<sub>1</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel löst oder  
45

- a<sub>2</sub>) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel löst und
- 5 b) die nach a<sub>1</sub>) oder a<sub>2</sub>) erhaltene Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids mischt, wobei die hydrophobe Phase des Phytosterols als disperse Phase entsteht, und
- 10 c) die gebildete Dispersion für die Herstellung eines Trockenpulvers von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 15 a) ein oder mehrere Phytosterole in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 50°C bis
- 20 240°C löst,
- b) die erhaltene Lösung mit einer wäßrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Schutzkolloids, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pektin, Kasein,
- 25 Kaseinat, Gummi Arabicum, modifizierte Stärke und Fischgelatine mischt, wobei sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt und
- c) die gebildete Dispersion in ein Trockenpulver überführt.
- 30 12. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Phytosterol in einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines Schutzkolloids mahlt und die so er-
- 35 haltene Phytosterol Suspension für die Herstellung eines Trockenpulvers trocknet.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen auf eine ausreichend hohe Temperatur erhitzt, um ein vollständiges oder
- 40 teilweises Schmelzen der Phytosterole zu bewirken, und man diese Schmelze vor der Überführung in ein Trockenpulver wieder abkühlt.
- 45 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Phytosterol Suspension nach dem Mahlen über einen Zeitraum von 0,05 bis 200 Sekunden auf eine Temperatur von 150 bis

200°C gehalten wird und vor der Überführung in ein Trockenpulver auf eine Temperatur von zwischen 20 und 80°C abgekühlt wird.

- 5 15. Verwendung der Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln sowie als Zusatz zu Lebensmitteln, Tierfuttermitteln, pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen.
- 10 16. Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend Phytosterol-Formulierungen, definiert gemäß Anspruch 1.

15

20

25

30

35

40

45



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23L1/30 A61K31/575 A61K8/63 A23K1/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/048606 A1 (ZAWISTOWSKI JERZY) 25 April 2002 (2002-04-25) paragraphs '0016! - '0021!, '0 35!, '0 41! - '0055!	1-16
X	WO 01/00046 A (COGNIS DEUTSCHLAND GMBH ; SCHROEDER CHRISTINE (DE); DOLHAINE HANS (DE)) 4 January 2001 (2001-01-04) page 2, paragraph 2-4; claims page 3, paragraph 2 - page 5; examples	1-11,15, 16
X	US 6 391 370 B1 (GAONKAR ANILKUMAR G ET AL) 21 May 2002 (2002-05-21) column 1, line 11 - line 18; example 1 column 2, line 23 - line 36 column 3, line 11 - column 5, line 9 column 9, line 17 - column 11, line 32 ----- -/--	1-9, 12-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2004

Date of mailing of the international search report

14/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baminger, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12557

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 817 478 A (OREAL) 7 June 2002 (2002-06-07) claims 1-3,17-26	1-11,15, 16
X	----- SJOSTROM B ET AL: "A METHOD FOR THE PREPARATION OF SUBMICRON PARTICLES OF SPARINGLY WATER-SOLUBLE DRUGS BY PRECIPITATION IN OIL-IN-WATER EMULSIONS. II: INFLUENCE OF THE EMULSIFIER, THE SOLVENT, AND THE DRUG SUBSTANCE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 82, no. 6, 1 June 1993 (1993-06-01), pages 584-589, XP000367863 ISSN: 0022-3549 abstract page 585, column 2, paragraph 4 - page 586, column 1, paragraph 4	1-11
X	----- WO 02/17892 A (NOVARTIS NUTRITION AG ; AURIQU NICOLAS (CH)) 7 March 2002 (2002-03-07) page 7, paragraph 2	1-9,15, 16
Y	page 8, paragraph 3 - page 10, paragraph 1; claims; examples 2,3	10,11
P,X	----- US 6 576 285 B1 (BADER PRIMO ET AL) 10 June 2003 (2003-06-10)	1-9,15, 16
P,Y	column 4, line 8 - column 5, line 45; claims 37-41	10,11
Y	----- US 4 522 743 A (DITTER WALTER ET AL) 11 June 1985 (1985-06-11) column 3, line 27 - column 4, line 30; claims	1-11,15, 16
A	----- WO 01/32036 A (MENON VINOD P ; MONSANTO CO (US); KINLEN PATRICK J (US); PIRAKITIKULR) 10 May 2001 (2001-05-10) page 34, line 23 - line 27 page 17, line 17 - line 27	1,2,12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12557

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002048606	A1	25-04-2002	AT 246880 T AU 2426500 A WO 0045648 A1 CA 2360835 A1 DE 60004479 D1 EP 1148793 A1 JP 2002535975 T PT 1148793 T	15-08-2003 25-08-2000 10-08-2000 10-08-2000 18-09-2003 31-10-2001 29-10-2002 31-12-2003
WO 0100046	A	04-01-2001	AU 5405200 A CA 2376818 A1 WO 0100046 A1 EP 1189522 A1 JP 2003516115 T NO 20016342 A US 6352737 B1	31-01-2001 04-01-2001 04-01-2001 27-03-2002 13-05-2003 21-12-2001 05-03-2002
US 6391370	B1	21-05-2002	AU 7155100 A CA 2325336 A1 EP 1142494 A1	17-05-2001 12-05-2001 10-10-2001
FR 2817478	A	07-06-2002	FR 2817478 A1	07-06-2002
WO 0217892	A	07-03-2002	AU 1386802 A BR 0113621 A CA 2419249 A1 WO 0217892 A2 EP 1315482 A2 HU 0300878 A2 US 2003165572 A1	13-03-2002 22-07-2003 07-03-2002 07-03-2002 04-06-2003 29-09-2003 04-09-2003
US 6576285	B1	10-06-2003	NONE	
US 4522743	A	11-06-1985	DE 3119383 A1 AT 16814 T AU 553623 B2 AU 8372582 A CA 1202809 A1 DE 3267761 D1 DK 216082 A ,B, DK 334188 A ,B, EP 0065193 A2 IL 65707 A JP 1670100 C JP 3035347 B JP 57195161 A	02-12-1982 15-12-1985 24-07-1986 18-11-1982 08-04-1986 16-01-1986 16-11-1982 17-06-1988 24-11-1982 31-03-1985 12-06-1992 27-05-1991 30-11-1982
WO 0132036	A	10-05-2001	AU 1463601 A BR 0015302 A CA 2389605 A1 EP 1225813 A1 JP 2003520204 T WO 0132036 A1	14-05-2001 25-02-2003 10-05-2001 31-07-2002 02-07-2003 10-05-2001

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12557

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A23L1/30 A61K31/575 A61K8/63 A23K1/165

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2002/048606 A1 (ZAWISTOWSKI JERZY) 25. April 2002 (2002-04-25) Absätze '0016! - '0021!, '0 35!, '0 41! - '0055!	1-16
X	WO 01/00046 A (COGNIS DEUTSCHLAND GMBH ; SCHROEDER CHRISTINE (DE); DOLHAINE HANS (DE)) 4. Januar 2001 (2001-01-04) Seite 2, Absatz 2-4; Ansprüche Seite 3, Absatz 2 - Seite 5; Beispiele	1-11, 15, 16
X	US 6 391 370 B1 (GAONKAR ANILKUMAR G ET AL) 21. Mai 2002 (2002-05-21) Spalte 1, Zeile 11 - Zeile 18; Beispiel 1 Spalte 2, Zeile 23 - Zeile 36 Spalte 3, Zeile 11 - Spalte 5, Zeile 9 Spalte 9, Zeile 17 - Spalte 11, Zeile 32 ----- -/-	1-9, 12-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/06/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Baminger, U

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FR 2 817 478 A (OREAL) 7. Juni 2002 (2002-06-07) Ansprüche 1-3, 17-26	1-11, 15, 16
X	SJOSTROM B ET AL: "A METHOD FOR THE PREPARATION OF SUBMICRON PARTICLES OF SPARINGLY WATER-SOLUBLE DRUGS BY PRECIPITATION IN OIL-IN-WATER EMULSIONS. II: INFLUENCE OF THE EMULSIFIER, THE SOLVENT, AND THE DRUG SUBSTANCE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, Bd. 82, Nr. 6, 1. Juni 1993 (1993-06-01), Seiten 584-589, XP000367863 ISSN: 0022-3549 Zusammenfassung Seite 585, Spalte 2, Absatz 4 - Seite 586, Spalte 1, Absatz 4	1-11
X	WO 02/17892 A (NOVARTIS NUTRITION AG ; AURIOL NICOLAS (CH)) 7. März 2002 (2002-03-07) Seite 7, Absatz 2	1-9, 15, 16
Y	Seite 8, Absatz 3 - Seite 10, Absatz 1; Ansprüche; Beispiele 2, 3	10, 11
P, X	US 6 576 285 B1 (BADER PRIMO ET AL) 10. Juni 2003 (2003-06-10)	1-9, 15, 16
P, Y	Spalte 4, Zeile 8 - Spalte 5, Zeile 45; Ansprüche 37-41	10, 11
Y	US 4 522 743 A (DITTER WALTER ET AL) 11. Juni 1985 (1985-06-11) Spalte 3, Zeile 27 - Spalte 4, Zeile 30; Ansprüche	1-11, 15, 16
A	WO 01/32036 A (MENON VINOD P ; MONSANTO CO (US); KINLEN PATRICK J (US); PIRAKITIKULR) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Seite 34, Zeile 23 - Zeile 27 Seite 17, Zeile 17 - Zeile 27	1, 2, 12

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12557

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002048606 A1	25-04-2002	AT 246880 T AU 2426500 A WO 0045648 A1 CA 2360835 A1 DE 60004479 D1 EP 1148793 A1 JP 2002535975 T PT 1148793 T	15-08-2003 25-08-2000 10-08-2000 10-08-2000 18-09-2003 31-10-2001 29-10-2002 31-12-2003
WO 0100046 A	04-01-2001	AU 5405200 A CA 2376818 A1 WO 0100046 A1 EP 1189522 A1 JP 2003516115 T NO 20016342 A US 6352737 B1	31-01-2001 04-01-2001 04-01-2001 27-03-2002 13-05-2003 21-12-2001 05-03-2002
US 6391370 B1	21-05-2002	AU 7155100 A CA 2325336 A1 EP 1142494 A1	17-05-2001 12-05-2001 10-10-2001
FR 2817478 A	07-06-2002	FR 2817478 A1	07-06-2002
WO 0217892 A	07-03-2002	AU 1386802 A BR 0113621 A CA 2419249 A1 WO 0217892 A2 EP 1315482 A2 HU 0300878 A2 US 2003165572 A1	13-03-2002 22-07-2003 07-03-2002 07-03-2002 04-06-2003 29-09-2003 04-09-2003
US 6576285 B1	10-06-2003	KEINE	
US 4522743 A	11-06-1985	DE 3119383 A1 AT 16814 T AU 553623 B2 AU 8372582 A CA 1202809 A1 DE 3267761 D1 DK 216082 A ,B, DK 334188 A ,B, EP 0065193 A2 IL 65707 A JP 1670100 C JP 3035347 B JP 57195161 A	02-12-1982 15-12-1985 24-07-1986 18-11-1982 08-04-1986 16-01-1986 16-11-1982 17-06-1988 24-11-1982 31-03-1985 12-06-1992 27-05-1991 30-11-1982
WO 0132036 A	10-05-2001	AU 1463601 A BR 0015302 A CA 2389605 A1 EP 1225813 A1 JP 2003520204 T WO 0132036 A1	14-05-2001 25-02-2003 10-05-2001 31-07-2002 02-07-2003 10-05-2001